

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1899-1900. — N° 122

SENSIBILITÉ COMPARÉE
DES
Réactifs Chimiques et Physiologiques
DE LA STRYCHNINE
THÈSE

PRÉSENTÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 Mai 1900

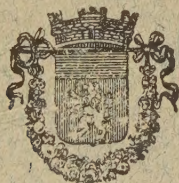
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FERNAND COLIN

*Licencié ès-sciences physiques, Pharmacien de 1^{re} classe
Préparateur et Lauréat de la Faculté de Médecine
Ex-Pharmacien adjoint, Lauréat des Hôpitaux*

Né à Saint-Claude (Jura), le 21 janvier 1869



LYON
IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}
Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1900

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 122

SENSIBILITÉ COMPARÉE

DES

Réactifs Chimiques et Physiologiques

DE LA STRYCHNINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 2 Mai 1900

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

FERNAND COLIN

Licencié ès-sciences physiques, Pharmacien de 1^{re} classe

Préparateur et Lauréat de la Faculté de Médecine

Ex-Pharmacien adjoint, Lauréat des Hôpitaux

Né à Saint-Claude (Jura), le 21 janvier 1869



LYON

IMPRIMERIE PAUL LEGENDRE & C^{ie}

Ancienne Maison A. WALTENER

14, rue Bellecordière, 14

—
1900

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN.
LACASSAGNE.	ASSESSEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophthalmologique		OLLIER.
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.		PONCET.
Clinique des Maladies mentales		FOCHIER.
Physique médicale.		GAYET.
Chimie médicale et pharmaceutique		GAILLETON.
Chimie organique et Toxicologie		PIERRET.
Matière médicale et Botanique		MONOYER.
Parasitologie.		HUGOUNENQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie.		FLORENCE.
Physiologie		LORTET.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie externe.		RENAUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		MORAT.
Anatomie pathologique.		TEISSIER.
Médecine opératoire.		AUGAGNEUR.
Médecine expérimentale et comparée		MAYET.
Médecine légale		TRIPPIER.
Hygiène		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacie.		LACASSAGNE.
		COURMONT.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes	M. LAROYENNE
--	--------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants	MM. WEILL,	agréé.
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS.	—
Accouchements	POLLOSSON (A.).	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE,	—
Botanique.	BEAUVISAGE,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	CONDAMIN.	VALLAS.	PAVIOT.
ROQUE.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND.
ROUX.	COLLET.	DURAND.	BERARD.
POLLOSSON (A.)	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROCHET.	BARRAL.	PIC	BORDIER.
ROLLET.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. MORAT, Président ; M. CROLAS, Assesseur ;
MM. BOYER et DOYON, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545321_0035

Nous remercions vivement M. le professeur Morat de l'honneur qu'il nous a fait en nous admettant comme préparateur dans son laboratoire et pour avoir bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

M. le professeur Crolas a droit à notre vive gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours montré dans le courant de nos études. Il a eu aussi l'extrême obligeance de nous initier lui-même aux réactions si délicates de la strychnine.

Le but de notre travail est d'étudier les réactions chimiques et physiologiques de la strychnine et, plus particulièrement, la limite de sensibilité de ces divers réactifs et les diverses influences qui peuvent en faire varier les résultats.

Au point de vue chimique nous nous sommes astreints à répéter toutes les réactions principales et à en établir ou vérifier la limite inférieure de sensibilité. Nous avons décrit aussi avec quelques détails la façon pratique d'arriver à faire ces réactions, détails ordinairement omis, mais qui ont une grande importance lorsqu'on n'a que des traces de matières à sa disposition.

Quant au réactif physiologique, qui est la grenouille en la circonstance, nous avons montré de quoi dépendait en partie sa sensibilité.

Dans le chapitre I^{er} nous étudierons donc les réactions chimiques, dans le II^e le réactif physiologique.

CHAPITRE PREMIER

Au début des réactions chimiques nous allons indiquer brièvement les caractères d'identité de la strychnine.

La strychnine, $C^{21} H^2 Az^2 O^2$ se dépose facilement, à l'état cristallisé de ses solutions sous forme de cristaux appartenant au système rhomboédrique (prismes quadrangulaires à pointements très divers).

Elle est blanche, inaltérable au contact de l'air ; elle fond vers $+ 285^{\circ}$, 300° et peut être sublimée mais difficilement ; elle est sans odeur, d'une amertume extrême, encore sensible, dit-on, dans une solution au 1/600.000, d'après d'autres auteurs seulement à 1/420.000. L'eau en dissout très peu, 1 partie pour 6,677 d'eau à $+ 10^{\circ}$ et 2500 d'eau 100° ; l'ammoniaque libre et la potasse caustique ne modifient pas cette solubilité. Merck a constaté que la strychnine était insoluble dans l'éther absolu. 100 p. d'alcool à 95° en dissolvent 0,936.

L'éther du commerce n'en dissout que 0,08 p. 100

elle est même complètement insoluble dans l'éther absolu. L'alcool amylique en dissout 0,55, et la benzine 0,607 pour 100 à la température ordinaire.

Le chloroforme en dissout 14.3 d'après Schlimper et 20 p. 100 d'après Pettenkofer, la glycérine en dissout 0.33 p. 100 d'après Cap et Carrot.

La solution alcoolique de strychnine dévie la lumière polarisée à droite ; les solutions acides possèdent un pouvoir rotatoire beaucoup moindre. Sa dissolution alcoolique bleuit fortement le papier de tournesol. Les acides sulfurique, azotique et chlorhydrique étendus, les solutions aqueuses d'acide oxalique, tartrique, etc., dissolvent très bien la strychnine et la transforment en sels neutres.

Les solutions sont précipitées par l'ammoniaque (lentement), par la potasse et par la soude à l'état cristallisé, l'ammoniaque en excès redissout le précipité, mais la strychnine ne tardant pas à passer à la modification cristalline, se précipite sous forme de cristaux. Une solution acidulée de strychnine neutralisée à froid par une solution de carbonates ou de bicarbonates alcalins, ne précipite pas la strychnine restée dissoute à la faveur de l'acide carbonique et ne se précipite que par l'ébullition.

Les sels de strychnine dont l'acide n'est pas coloré sont incolores. L'azotate se dissout dans 50 parties d'eau froide et 2 d'eau bouillante ; le sulfate exige 10 p. 100 d'eau ; l'acétate et le chlorhydrate sont encore plus solubles.

Réactifs chimiques.

Les réactifs chimiques des alcaloïdes se divisent, comme on le sait, en deux catégories ; les uns, *réactifs généraux*, donnent des précipités avec la plupart des alcaloïdes, les autres, *réactifs spéciaux*, donnent des colorations spéciales à chaque alcaloïde.

Réactifs généraux. — L'emploi de ces réactifs est d'une utilité assez restreinte. Il est bien rare, en effet, que, dans les expériences exécutées sur des viscères, on puisse arriver à éliminer complètement les ptomaïnes ou alcaloïdes résultant de la putréfaction, aussi les réactifs généraux donneront presque toujours des précipités et, dans les empoisonnements, ce sera peut-être risquer de sacrifier inutilement une portion notable des résidus dont on dispose qui sont fort peu abondants. Le dosage également ne sera pas d'une grande utilité pour les mêmes raisons. Au contraire, dans l'examen des substances où la présence des ptomaïnes n'est pas à craindre, boissons, aliments, médicaments, l'emploi de ces réactifs pourra rendre de grands services ; ils indiqueront en effet si la recherche des alcaloïdes doit être poursuivie ou laissée de côté.

Passons maintenant en revue ceux de ces réactifs qui donnent des résultats avec les solutions de strychnine.

Réactif de Bouchardat, ou iodure de potassium

ioduré. Ainsi que l'a fait observer Tanret (*Bull. Soc. Chim.* (3), t. XI, p. 3, les précipités obtenus avec ce réactif sont plus ou moins solubles dans l'iodure de potassium, il convient donc d'éviter un excès inutile de ce sel ; on obtiendra les meilleurs résultats en saturant d'iode une solution de KI.

Toutes les solutions des alcaloïdes donnent avec ce réactif des précipités bruns ; les colorations de ces précipités ne sont pas tout à fait identiques, mais les différences ne sont pas assez grandes pour servir à caractériser l'alcaloïde.

Avec les solutions de sels de strychnine, le précipité est jaune floconneux. On a encore un trouble avec une solution qui n'en renferme que 1/100.000.

Réactif de Mayer :

Hg Cl ²	13.546
KI.....	48.8
H ² O	1.000

Tanret (*Bull. Soc. Chim.*, 3, t. II, p. 3) a observé que les iodhydrates sont solubles dans l'iodure de potassium ; le réactif iodo-mercurique sera donc d'autant plus sensible qu'il contiendra moins d'iodure alcalin. Aussi le réactif préparé selon la formule de Valser, c'est-à-dire en saturant d'iodure de mercure une solution d'iodure de potassium à 10 o/o est plus sensible que celui obtenu par la formule qui contient HgI KI + KI.

La strychnine donne un précipité couleur blanc jaunâtre cailleboté ; d'après Mayer, on peut encore

l'obtenir avec une solution à 1/150.000. Le même auteur a proposé ce réactif pour le dosage volumétrique des alcaloïdes. On verse le réactif à l'aide d'une burette dans la solution d'alcaloïde jusqu'à ce qu'une goutte de liquide clair précipite par une solution d'alcaloïde. D'après Dragendorff et Mayer, un centimètre-cube de la solution précipite 0 gr. 0167 de strychnine.

La difficulté consiste à bien voir le terme de la réaction. Le mieux est de filtrer constamment après qu'on y a ajouté le réactif et de continuer la précipitation sur le liquide clair, tant que l'addition de réactif produit un précipité, ou bien jusqu'au moment où une goutte de liquide clair précipite une solution d'alcaloïde.

D'après Mayer, le réactif donne un précipité facile à voir dans les solutions de strychnine à 1/150.000.

Réactif de Dragendorff ou iodure double de bismuth et de potassium. — On prépare ce réactif en dissolvant à chaud de l'iodure de bismuth dans une solution concentrée en KI et on ajoute autant d'iodure de potassium qu'il a fallu en employer pour obtenir la dissolution de bismuth. Le précipité est rouge amorphe, très peu stable ; une trace d'alcool amylique empêche la réaction. La précipitation se fait bien avec la solution diluée de l'alcaloïde dans l'acide sulfurique dilué (4 gouttes d'acide par 10 cc. d'eau). Pour la strychnine, la sensibilité est très grande, on obtient des troubles ou des précipités visibles avec

une solution contenant pour 10 cc. 1150 de milligramme de strychnine.

Le précipité s'agglutine un peu ; lorsqu'on le chauffe à l'ébullition, il se redissout en partie et se reprécipite par refroidissement.

Réactif de Marmé. Iodure double de cadmium et de potassium. — On le prépare de la même manière que le précédent. Les propriétés de ce réactif sont analogues à celles du R. de Dragendorff. Le précipité, incolore au début, prend peu à peu une teinte jaune. La strychnine en solution au 1/10.000 trouble encore par son emploi.

Iodure de zinc et de potassium. — Ce réactif précipite aussi la strychnine en donnant un précipité cristallisé au premier moment ne tardant pas à jaunir. Il trouble encore des solutions dont la dilution varie de 1/3000 à 1/6000.

Réactif de Vry ou acide phosphomolybdique. — De Vry en a proposé le premier l'emploi, mais c'est Somenschein qui a étudié d'une manière détaillée la manière dont ce sel se comporte avec les alcaloïdes. L'acide phosphomolybdique s'emploie sous forme de phosphomolybdate de soude en dissolution acide. Le réactif se prépare de la manière suivante. La solution azotique de molybdate d'ammoniaque est précipitée par la solution azotique de phosphate de soude, le précipité est lavé après 24 heures et redissout dans une solution de soude ; on évapore

à siccité et on calcine jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'ammoniaque. Le résidu refroidi est dissous dans l'eau et on ajoute petit à petit de l'acide azotique pour redissoudre le précipité qui s'est formé en premier lieu.

La strychnine est dissoute dans un peu d'acide sulfurique étendu et on ajoute quelques gouttes du réactif. Le précipité se forme au bout de peu de temps, il est d'un blanc jaunâtre.

Ce précipité peut servir plus tard pour faire les réactions de coloration. La réaction est très sensible, on a obtenu un précipité dans 1 cc. de liquide qui ne renfermait que 71 millièmes de milligr. de strychnine.

Réactif de Schulze ou acide phosphoantimonique.

— On prépare ce réactif en ajoutant goutte à goutte du perchlorure d'antimoine (1 p), dans une solution concentrée de phosphate de soude (3 p).

On dissout la strychnine dans un peu d'eau acidulée par SO^4H^2 ; une solution à 1/500 donne un précipité blanc floconneux; à 1/25000, on a encore un trouble visible.

Réactif de Scheibler ou acide métatungstique. —

On l'emploie à l'état libre ou sous forme de sel de soude ou de phosphotungstate de soude; c'est Scheibler qui l'a proposé. Il se comporte à peu près comme le R. de Vry. D'après Scheibler, on peut reconnaître 4/10 de milligr. de strychnine car le liquide devient opalescent; avec 15 millièmes il se produit des flocons que l'on peut séparer avec le filtre.

Platino-cyanure de potassium, donne un précipité irisé avec la strychnine.

Cyanure double d'argent et de potassium. — Le réactif doit être versé en excès dans la solution d'alcoloïde aussi peu acide que possible. Avec des solutions de strychnine à 1/6000 on a encore un précipité cristallisant lentement sous formes de cristaux incolores.

Cyanure de cuivre et de potassium. — C'est un réactif analogue au précédent mais moins sensible.

Ferro-cyanure de potassium, sulfo-cyanure de potassium, nitro-prussiate de soude donnent avec des solutions de strychnine à 1/1000, un précipité blanc bleuâtre.

Chlorure platinique. — Donne un précipité jaune prenant peu à peu l'aspect cristallin avec une solution à 1/3000 ne renfermant pas un excès d'acide. Ce précipité peut être obtenu facilement exempt de matières étrangères ; il a une composition constante et ne se décompose pas spontanément. Il se transforme par la calcination en platine ; 100 parties du précipité platinique bien sec laissent par calcination 18.16 de platine métallique. Au moyen de l'hydrogène sulfuré on peut retirer l'alcaloïde de sa combinaison platinique.

Chlorure d'or. — Il donne dans une solution de strychnine au 1/1000 aussi neutre que possible un

précipité d'un jaune sale, soluble à froid dans l'acide chlorhydrique.

Ce précipité, comme celui obtenu avec le chlorure de platine, présente l'avantage d'avoir une composition invariable 100 parties de précipité bien desséché laissent par la calcination 29 gr. 15 d'or.

Bichlorure de mercure donne avec la strychnine un précipité amorphe devenant cristallin.

Bichromate de potasse. — Ce sel en solution concentrée, donne avec une solution de strychnine à 1/500 un précipité jaune devenant cristallin ; l'acide sulfurique colore les cristaux en bleu violet magnifique. Nous reparlerons d'ailleurs de cette dernière coloration à propos des réactions spéciales.

Tannin. — Une solution aqueuse de tannin fraîchement préparée donne dans une solution de strychnine à 1/20000 un précipité blanc abondant, soluble dans de l'acide chlorhydrique et de l'acide acétique.

Acide picrique. — Une solution concentrée de cet acide dans une solution de strychnine à 1/500 donne un précipité jaune qui passe rapidement à l'état cristallin.

Ce précipité est très important, il n'est naturellement pas spécial à la strychnine, mais la forme caractéristique des cristaux est spéciale à chaque alcaloïde et permet d'en établir l'identité, c'est donc une opération qui ne doit pas être négligée dans les

expertises. M. Papoff a fait récemment une étude détaillée de ces précipités; les réactions peuvent être faites sur une lame de microscope. Une goutte de la solution alcaloïdique aqueuse ou acidulée par l'acide chlorhydrique est déposée sur la lame de verre et additionnée d'une goutte d'acide picrique en solution aqueuse concentrée : un petit accès d'acide picrique est sans inconvénient (mais il faut apprendre à discerner les cristaux d'acide picrique que pourra contenir la préparation). Au début le précipité est amorphe, mais par une évaporation ménagée au bain-marie on peut obtenir le picrate cristallisé. La préparation est ensuite examinée au microscope à un grossissement de 40 à 50 diamètres.

Réactions spéciales

Les réactions colorantes sont basées sur des actions oxydantes. Une cependant, indiquée récemment par Taffel, repose sur la réduction de la strychnine par l'hydrogène naissant. En premier lieu nous parlerons du procédé dont nous nous sommes servis plus particulièrement et qui est également celui employé par M. le professeur Crolas dans ses recherches toxicologiques. On utilise pour cela les propriétés oxydantes de l'action combinée de l'acide sulfurique et du permanganate de potasse. On fait au préalable une solution de :

Permanganate de potasse.....	1	gramme
Acide sulfurique pur.....	200	»

Lorsque la dissolution de permanganate dans l'acide est achevée, on a un réactif de coloration vert olive foncé, il doit être conservé dans un flacon bien fermé. La solution dans laquelle on recherche la strychnine est mise à évaporer dans le fond d'une capsule de porcelaine à fond plat. L'évaporation doit se faire au bain-marie et on ne fait la réaction que lorsque le refroidissement est complet, car à chaud elle ne réussit pas ou du moins très mal, surtout quand on n'a que des traces de strychnine.

Avec une baguette de verre on prend une goutte du réactif qu'on promène sur le fond de la capsule et lorsqu'elle passe sur les traces du résidu de l'évaporation, il ne tarde pas à se produire une coloration d'un bleu violet caractéristique. Cette coloration n'apparaît pas instantanément mais seulement au bout de 3 ou 4 secondes ; la couleur passe ensuite au rose mais le changement n'est pas aussi rapide qu'avec les autres réactifs que nous aurons l'occasion d'étudier et la teinte bleue peut être saisie parfaitement, Du reste la coloration rose finale est assez caractéristique et aussi bien distincte de celle obtenue en laissant exposée sur une soucoupe une goutte du réactif. Il faut même des traces infinitésimales de strychnine pour faire passer au rose une grande quantité de réactif. Ainsi, lors de nos premiers essais, il nous était arrivé de reporter plusieurs fois dans notre flacon de réactif la baguette qui nous servait à frotter sur la capsule de porcelaine, et, au bout de 2 jours, notre réactif était devenu rose foncé. Il est donc très important de se servir chaque fois d'une

baguette très propre si on ne veut avoir la surprise de ne plus avoir de coloration avec un réactif qui en donnait de très belles les jours précédents.

Cette réaction est très sensible et elle nous a toujours donné des résultats meilleurs que l'emploi des autres méthodes, même que la méthode d'Otto (bichromate et acide sulfurique). Avec des solutions relativement peu concentrées à $1/10000$, à $1/20000$, à $1/50000$, à $1/100000$ on a facilement la coloration en laissant simplement tomber une goutte du réactif sur quelques gouttes de ces solutions étalées dans une soucoupe ; à un degré inférieur de dilution, il est nécessaire d'opérer comme nous l'avons indiqué, c'est-à-dire faire évaporer la solution, et encore, pour les quantités excessivement faibles, il faut encore prendre une précaution, c'est d'employer très peu de réactif. Le meilleur moyen pour cela est de se servir d'une baguette de verre, ébréchée à une de ses extrémités, de tremper celle-ci dans le réactif, puis la secouer un peu, de façon à ce qu'elle ne soit seulement qu'enduite légèrement par le mélange oxydant, alors seulement on peut frotter sur le fond de la capsule et on verra apparaître la coloration bleue. Cette précaution n'est pas inutile, en effet, si on pense qu'une goutte seulement de réactif de teinte vert olive pourrait noyer immédiatement celle de la coloration bleue, surtout quand on opère sur des quantités infinitésimales.

Nous avons décrit cette réaction avec quelques détails, parce qu'elle est excellente, et en suivant

les conseils précédents on peut arriver sûrement au résultat.

Nous avons pu, par ce procédé, déceler encore la strychnine résultant de l'évaporation de 1 cc d'une solution de sulfate à 1/1.000.000, c'est-à-dire 0 gr. 000.001 de sulfate de strychnine.

Mais en toxicologie, une seule résection ne saurait suffire à identifier un alcaloïde et il est nécessaire de faire plusieurs réactions, aussi allons-nous parler maintenant d'autres procédés, également très sensibles, et qui, joints aux précédents, prouveront suffisamment que l'on a affaire à la strychnine.

Un des plus anciens est le :

Réactif de Marchand.—Si l'on place sur une petite soucoupe de porcelaine blanche, une petite quantité de strychnine avec une trace de bioxyde de plomb, et l'on fait tomber sur le mélange une goutte d'acide sulfurique contenant 1 % d'acide nitrique, il se développe une coloration bleue qui passe rapidement au violet, puis peu à peu au rouge et après quelques plus au jaune.

D'après Lefort, il ne serait pas indispensable de faire intervenir l'action de l'acide azotique pour produire la coloration violette. Cette coloration, qui est très peu stable, se maintiendrait un peu plus longtemps, lorsqu'on fait réagir simplement l'acide sulfurique et le bioxyde de plomb sur la strychnine.

La coloration peut encore se produire avec 0 mill. 05 de strychnine. Si à la place de bioxyde de plomb on emploie : *bioxyde de manganèse* on

obtient une coloration rouge jaunâtre qui persiste assez longtemps lorsqu'on ajoute 4 à 6 fois son volume d'eau distillée. La solution devient violet pourpre lorsqu'on la neutralise exactement par de l'ammoniaque ; sursaturée elle devient jaune.

Réactif de Selmi. Acide iodique. — Francesco Selmi a particulièrement bien étudié l'action de l'acide iodique sur la strychnine. Une goutte de solution d'acide iodique est ajoutée à une goutte de solution de strychnine et on place le mélange sur un bain-marie à 45-50°. Pendant l'évaporation, il se dépose sur les parois de la capsule des anneaux de couleur rosée. Vers la fin de l'évaporation, on perçoit nettement l'odeur de l'iode.

Par l'addition d'une goutte d'eau, la masse rouge se dissout sans changement de couleur ; après saturation par du bicarbonate de soude, le rose passe au jaune paille. Une addition d'acide fait réapparaître la couleur rouge. Dans une autre soucoupe semblable la couleur rouge de la substance se conserve plusieurs jours sans pâlir et garde la propriété de passer au jaune par le bicarbonate de soude. Selmi a combiné aussi l'action de l'acide iodique avec celle de l'acide sulfurique. Si on fait évaporer au bain-marie jusqu'à dessication complète quelques gouttes d'une solution strychnique, légèrement acidulée par l'acide sulfurique, puis qu'on y laisse tomber une petite goutte de solution d'acide iodique de façon à dissoudre le résidu, on voit alors se développer une couleur rose faible qui augmente

peu à peu et reste stable pendant plusieurs jours de suite. L'addition de bicarbonate de soude ramène la coloration au jaune paille, mais l'addition d'acide fait réapparaître le rouge.

Enfin, on peut aussi procéder de la façon suivante : on prépare, au préalable, une solution saturée d'acide iodique dans l'acide sulfurique, on laisse déposer l'excès d'acide iodique et le produit de la décantation est dilué avec six parties d'acide sulfurique. Alors on prend une goutte de ce réactif qu'on laisse tomber sur le résidu de l'évaporation du liquide à examiner. Si la strychnine est présente, on aperçoit une coloration jaune, virant rapidement au rouge brique dont l'intensité s'accroît peu à peu. Au bout d'un jour, le mélange prend une belle couleur rouge avec une légère teinte violacée, mais il faut avoir soin d'éviter un excès de réactif.

Par addition de bicarbonate de soude la masse ne passe plus au jaune paille comme dans les expériences précédentes, mais conserve la couleur rouge rosé et repasse au rouge vif si on sature l'alcali en excès par un peu d'acide.

Si au résidu primitif de l'évaporation on ajoute une goutte d'eau, la couleur disparaît complètement mais reparait les jours suivants.

Ces diverses réactions peuvent encore se produire avec 0 mill. 01 de strychnine, les iodates donnent le même résultat.

Réactif d'Otto. — Bichromate de potasse et acide sulfurique. Nous avons déjà vu à propos des réactifs

généraux que le bichromate de potasse donne avec les solutions de strychnine à 1/200 un précipité jaune cristallin. Ces cristaux se dissolvent dans l'acide sulfurique avec une coloration bleu violet.

Cette dernière réaction pratiquée d'une manière un peu différente constitue l'un des bons caractères de la strychnine.

En traitant par un mélange de bichromate et d'acide sulfurique une trace de strychnine ou d'un de ses sels, on obtient une belle coloration violette très foncée. Si l'on n'a que peu de matière à sa disposition, on évitera d'employer trop de bichromate, il vaut mieux mouiller le résidu sur une soucoupe de porcelaine avec une goutte de solution très étendue de bichromate, évaporer à sec au bain-marie, laisser refroidir et ajouter l'acide sulfurique.

Dragendorff conseille avec raison de se servir non d'acide sulfurique concentré, mais de celui répondant à la formule ($\text{SO}^4 \text{H}^2 + 2 \text{H}^2\text{O}$). La réaction se produit, il est vrai, un peu plus lentement, mais l'acide de cette concentration ne colore pas un certain nombre de matières étrangères qui pourraient l'être par un acide plus concentré et masquer la réaction principale.

La coloration violette est fugace et passe au rouge cerise puis disparaît.

La réaction avec l'acide sulfurique et le bichromate peut aussi être effectuée sur le phosphomolybdate de strychnine. Worsley dit que la présence de la morphine empêche la réaction du bichromate, mais Reese a fait voir que cet effet ne pouvait se

produire que lorsque le mélange renfermait un notable excès de morphine. Il a réussi à déceler $1/50000$ de gramme dans un mélange à parties égales des 2 alcalodes ; $1/30000$, seulement, lorsqu'il y avait pour 1 de strychnine, 2 de morphine ; $1/15000$, $1/10000$, $1/8000$, $1/000$ et $1/500$ lorsque la proportion de morphine devenait le triple, le quadruple, le quintuple, le décuple, le vingtuple de celle de la strychnine.

Dragendorff donne cette réaction du bichromate et de l'acide sulfurique comme la plus sensible de toutes, et dit avoir pu déceler avec elle, 0 mill. 001 de strychnine, nous l'avons essayé plusieurs fois, mais nous n'avons jamais pu arriver à un pareil résultat, et d'ailleurs pour les doses plus fortes de strychnine, la coloration bleue violacée est excessivement fugace. La substitution du permanganate donne des résultats bien plus satisfaisants.

Réactifs de Sonnenschein. Oxyde de cérium. — Sonnenschein a mis en évidence les propriétés oxydantes de l'oxyde de cérium ; des traces de strychnine auxquelles on ajoute un mélange d'acide sulfurique et d'oxyde de cérium donnent une coloration bleue comme le bichromate, mais persistant beaucoup plus longtemps et en dernier lieu demeurant rouge cerise. Sonnenschein conseille de préparer cet oxyde de la manière suivante : l'oxydule de cérium hydraté fraîchement préparé est mis en suspension dans la lessive de potasse. On dirige à travers la masse un courant de chlore en agitant constamment

et jusqu'à ce que l'oxydule hydraté blanc gélatineux, soit transformé en une poudre jaune brune qui tombe au fond. Après l'avoir lavé et séché, l'oxyde de cérium offre l'aspect d'une poudre jaune claire, analogue au lycopode. Cet oxyde se dissout dans l'acide sulfurique en donnant une teinte très peu intense, ce qui est un avantage pour bien voir la coloration bleue de la strychnine.

La recherche de l'alcaloïde peut être faite avec cette solution sulfurique, de la même façon qu'avec la solution sulfurique de permanganate.

D'après son auteur, cette réaction serait très sensible et permettrait de déceler 0 gr. 000001 de strychnine; nous n'avons pu arriver à une limite aussi inférieure, peut-être cela tient-il à l'oxyde de cérium employé et qui était jaune-brun, beaucoup plus foncé que la couleur de lycopode dont parle Sonnenschein. Probablement, en le préparant au moment du besoin, par son procédé, on aurait de meilleurs résultats, mais la méthode serait un peu compliquée.

Réactif de Mandelin ou sulfovanadate d'ammonium. — En faisant une dissolution d'une partie de vanadate d'ammonium dans 100 d'acide sulfurique, on a une solution rouge jaunâtre qui est un excellent réactif de la strychnine. Une goutte du réactif déposée sur un léger résidu de strychnine donne une coloration bleue passant au violet et au rouge, mais ce passage a lieu beaucoup plus lentement qu'avec le bichromate, et l'on peut considérer comme un autre avantage la coloration rouge qui, après la dis-

parition de la réaction proprement dite, peut être produite par addition d'eau.

Lorsqu'on a à opérer sur un résidu isolé de cadavre, on aurait intérêt, d'après Rautenfeld, à employer de l'acide bihydraté pour éviter la coloration brune due à l'acide sulfurique concentrée.

Le réactif de Mandelin est un très bon réactif de la strychnine, presque aussi sensible que le permanganaté, 1/800,000 ; nous croyons donc que ces deux procédés, employés successivement, peuvent très bien suffire à caractériser chimiquement la strychnine.

Enfin, pour terminer ces réactions oxydantes, disons encore que :

Le perchlorure de fer donne un précipité brun jaunâtre cristallin, mais peu caractéristique, qui ne se produit plus dès que la solution est diluée au centième.

Le perchlorate de potasse donne une solution rougeâtre, puis un précipité cristallin de même couleur, dans les liqueurs qui renferment plus de 10 % d'alcaloïde.

L'eau de chlore donne également un précipité blanc dans les solutions de strychnine ; au-dessus de 1 pour 50,000, il vaut mieux faire passer un courant de chlore en excès.

Réaction de Taffel. — En dernier lieu, nous parlerons de la réaction de Taffel, basée sur une réduction de la strychnine par l'hydrogène naissant,

réduction qui, il est vrai, est bientôt suivie d'une oxydation par le perchlorure de fer. Voici la façon de la produire d'après l'auteur : on fait une solution de 0 gr. 10 de sulfate de strychnine dans 10 cc. d'eau; on mesure 1 cc. de cette solution et on ajoute 2 cc. d'eau, 4 gouttes d'acide chlorhydrique officinal et de la poudre de zinc en excès. Il y a réduction de la strychnine et formation en petite quantité de tétrahydrostrychnine et de strychnidine. On chauffe pour parfaire la réaction et on filtre. Si au liquide filtré on ajoute 1 goutte de perchlorure de fer étendu, on obtient une belle coloration rouge safranée qui ne disparaît pas en chauffant. Cette coloration est due à l'oxydation des produits de réduction de la strychnine cités ci-dessus. La réaction, sans être d'une extrême sensibilité, puisque, d'après Lenz, il faut que le liquide renferme au moins 4 millig. de sulfate de strychnine, est fort élégante et peut servir de réaction d'identité.

CHAPITRE II

Expérimentation physiologique.

Actuellement, la recherche chimique d'un alcaloïde a pour complément indispensable l'expérimentation physiologique.

Dans le cas qui nous occupe, les accidents dus à l'empoisonnement sont très caractéristiques et ils ont été étudiés déjà depuis longtemps chez les différents animaux.

Tous les animaux ne réagissent pas de la même façon et voici, d'après Nothngel et Roszbach les chiffres indiquant les doses mortelles les plus faibles pour diverses espèces animales.

	<i>Poids de l'animal</i>	<i>Dose mortelle minima</i>	
Grenouille.....	25	0.00005	(Falk.)
Souris.....	25	0 00005	—
Lapin.....	1000	0 006	—
Coq.....	380	0 00076	—

	Poids de l'animal	Dose mortelle minima
Ablette.....	80	0 001 (Falk.)
Chat	2080	0 0016 —
Chien	3000	0 0025 —
Pigeon.....	270	0 004 —
Hérisson	5000	0 0015 —
Homme	70000	0 030 Husseman

Si l'on tient compte du poids du corps, c'est l'homme qui est le plus sensible à l'action de la strychnine. Au contraire, le coq, le hérisson la supportent beaucoup mieux.

Ces chiffres n'ont naturellement rien d'absolu et, comme l'a dit Libavius il y a plusieurs siècles : « De tout temps on a essayé les poisons et leurs antidotes sur les animaux, mais les expériences faites sur des chiens, des chats, des cochons, etc., ne nous inspirent pas beaucoup de confiance ; les animaux sont affectés autrement que les hommes et, même chez les animaux, il n'y a pas deux tempéraments qui se ressemblent, il est donc impossible que ces expériences donnent des résultats absolus et applicables à tous les cas » (*Alchymia pharm.*, XIV). Les grenouilles, si elles ne sont pas les animaux les plus sensibles à l'action de la strychnine, sont cependant ceux qu'on emploie le plus fréquemment pour ce genre de recherche, à cause de la facilité avec laquelle on peut s'en procurer et que l'on a de pouvoir les manipuler tout à son aise. Enfin, il faut tenir compte de la petitesse de leur taille. En effet, plus l'animal est petit moins il faudra de toxique pour amener des accidents et, à ce point de vue, la limite de sensibilité de l'expé-

rimentation physiologique ne pourra être atteinte qu'avec des grenouilles de poids tout à fait minime, de 2 à 3 gr. N'ayant pu nous en procurer, nous nous sommes contentés d'expérimenter sur des grenouilles dont le poids a varié de 6 à 50 grammes. D'autre part, nous avons fait nos expériences pendant les mois de février et de mars, époque peut-être un peu défavorable à la vivacité de ces animaux. Les grenouilles d'été sont évidemment plus propices aux expériences,

Nous nous sommes proposés d'injecter des quantités connues d'alcaloïde à des grenouilles de poids connu, d'observer au bout de combien de temps elles présenteraient des phénomènes d'intoxication et ce qui pouvait en accélérer ou en retarder l'apparition.

Faisons remarquer, au début, que, dans l'administration du toxique, au point de vue expérimental, il faut tenir compte de deux choses : 1° de la quantité d'alcaloïde à administrer ; 2° de la nature du dissolvant.

Si l'on donne de fortes doses d'alcaloïde, on peut observer des accidents ne ressemblant en rien à ceux obtenus avec des doses plus faibles, et cela aurait pour résultat de faire diriger les recherches dans un autre sens. Ainsi, Richet a montré que la strychnine, à dose massive, produisait une action paralysante. Il faudra donc faire un dosage préalable lorsqu'on aura à opérer une solution de degré inconnu.

Pour cela, on pourra employer le réactif de Mayer, comme nous l'avons indiqué dans la partie chimique.

La nature du dissolvant n'est pas non plus indifférente, et pourrait modifier l'action fondamentale. Pour la strychnine, Amagat a démontré qu'une dose toxique est constamment neutralisée par une dose non toxique d'alcool, pourvu que la quantité de strychnine ne dépasse pas certaines limites.

Dans nos expériences, nous avons opéré avec des solutions titrées de sulfate de strychnine dans l'eau distillée, et nous n'avons employé que des doses inférieures à 0 gr. 000.1

Les grenouilles employées étaient les grenouilles vertes (*Rana esculenta*) ; d'après Rautenfield, elles sont plus sensibles à l'action de la strychnine que les grenouilles rousses (*Rana temporaria*).

L'administration du poison peut se faire de trois façons: 1^o, par absorption cutanée en plongeant les grenouilles dans une solution de strychnine; 2^o, par introduction dans les voies digestives; 3^o, par injection sous-cutanée.

C'est évidemment ce troisième procédé que nous avons choisi; c'est lui qui permet d'opérer plus rapidement et plus sûrement d'autant plus que l'animal s'y prête avec une grande facilité. On sait, en effet, que la grenouille est, pour ainsi dire, plongée dans un vaste sac lymphatique que des cloisons multiples séparent en plusieurs loges.

Nous nous sommes servis d'une seringue de Pravaz dont nous avons vérifié les divisions. L'aiguille étant choisie la plus fine possible, afin de ne pas faire un orifice trop grand, on l'enfonce dans le sac lymphatique dorsal, c'est-à-dire sous la peau du dos

d'avant en arrière et à une profondeur suffisante pour empêcher la sortie du liquide. Pour cette même raison on la retire très lentement et on applique pendant quelques instants la pulpe d'un doigt sur l'ouverture. De cette façon on est sûr de la dose injectée. Pendant cette injection la grenouille est solidement maintenue dans la main gauche, la tête entre l'index et le médius, de façon à empêcher tout mouvement pouvant amener la sortie d'un peu de liquide.

Nos premières expériences ont été faites à la température du laboratoire 17° environ; nous verrons plus loin que cette température influe sur les effets produits.

Nous ne pourrions mieux faire, au début de ces expériences, que de reproduire le résultat observé par Vulpian à la suite de l'injection à une grenouille de 1/20 de milligramme de chlorhydrate de strychnine et qu'il a dépeint magistralement :

« En moins de 2 minutes l'empoisonnement se manifeste. La grenouille s'agite, pousse un petit gloussement et ses membres s'étendent spasmodiquement. C'est le début de la période des convulsions. Aussitôt la tête se fléchit sur le cou, les paupières inférieures se relèvent, les yeux s'enfoncent dans l'orbite ; les membres postérieurs s'étendent, les orteils s'écartent; quant aux membres antérieurs, ils s'étendent le long du corps chez la femelle et se croisent sous le sternum chez le mâle, positions qu'on observe toujours chez les grenouilles strychnisées, suivant qu'on a affaire à des mâles ou des femelles » (Vulpian *loc. cit.* p. 430).

L'animal est alors rigide, c'est le spasme tonique. Mais cet état ne dure qu'une seconde à peine, il est suivi d'un moment de relâchement. Puis un renforcement survient (spasme clonique) et spasmes toniques et secousses convulsives (spasmes, cloniques) se succèdent, diminuant peu à peu de rapidité et d'énergie et l'accès cesse enfin. La grenouille reste alors immobile comme épuisée et comme si elle évitait instinctivement tout mouvement qui, comme nous le verrons, pourrait donner lieu à une nouvelle explosion de spasmes convulsifs. Flasque et immobile, la grenouille ouvre enfin les yeux; les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien, supprimés lors des convulsions reparaissent. Mais bientôt éclate une nouvelle crise suivie, comme la première, d'une nouvelle période de relâchement musculaire. A volonté on peut faire éclater le retour des accès. Il suffit de frapper d'un coup de poing la table sur laquelle est la grenouille, de lui souffler dessus (résultat parfois négatif) ou de lui toucher la peau. Quoiqu'il en soit, après plusieurs crises de ce genre, l'animal peut revenir à l'état normal; mais, le plus souvent, la grenouille, plus sensible à ce point de vue que le mammifère, présente pendant plusieurs heures des secousses tétaniques qui vont d'ailleurs en s'affaiblissant de plus en plus. L'animal sort très affaibli de cet état après quatre, cinq, six heures et plus encore et ne se rétablit complètement que vingt ou vingt-quatre heures après. Si la dose est tant soit peu forte, et un vingtième de milligramme suffit, la grenouille tombe en résolution musculaire. Immobile, on peut lui pincer

les orteils sans provoquer un seul mouvement réflexe ; le cœur continue à battre, mais la respiration a cessé, la grenouille est en état de mort apparente.

Lorsque la dose est plus forte, la mort apparente ne tarde pas à faire place à la mort réelle. Au bout de quelques heures, ou même le lendemain, le cœur s'arrête et la mort définitive a lieu. Si la dose n'est pas mortelle, la période de résolution musculaire cesse au bout de douze, vingt-quatre, trente-six heures, la respiration reprend et bientôt on observe une période fort curieuse, dite de retour, pendant laquelle l'animal présente de nouvelles convulsions analogues à celles que nous avons décrites, entrecoupées par des périodes de calme.

Le moindre choc peut, comme tantôt, réveiller un accès de tétanisme. Cet état peut persister des jours et jusqu'à un mois, les crises diminuant peu à peu, et de longueur et d'intensité.

Finalement l'animal se rétablit.

Dans les expériences que nous avons faites à la température ordinaire, les grenouilles, après l'injection étaient simplement placées sur une assiette recouverte d'un entonnoir en verre, ce qui permettait de pouvoir les observer facilement à chaque instant ; nous avons fait un grand nombre d'expériences, mais nous ne donnerons que les principales d'entre elles.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Poids de la grenouille: 16 gr.

A 2 h. — Injection dans le sac lymphatique dorsal d'une solution de sulfate de strychnine contenant 0 mill., 04, c'est-à-dire 2 mill., 5 par kilogr. de poids du corps. Après l'injection la grenouille est placée sur une assiette sous un entonnoir où elle se tient immobile, mais un peu inquiète.

2 h. 25. — Dans un accès de tétanos elle saute en hauteur tombe sur le dos et reste dans cette position, les membres antérieurs croisés devant le sternum; la respiration est fréquente.

2 h. 40. — Elle est toujours étendue dans la même position; au moindre choc que l'on donne à la table, on la voit prise de mouvements cloniques des quatre membres, les yeux sont animés de mouvements alternatifs de rétraction et de projection au-dehors, et pendant tout ce temps elle pousse des cris.

3 h. 40. — De temps en temps, au moindre soubresaut, éclatent de violents accès, les réflexes sont aussitôt très violents, les mouvements de la glotte se font encore.

5 h. 40. — Les mouvements spontanés sont rares, les réflexes sont faibles.

A 6 h. 20. — La respiration est complètement abolie, l'animal ne vit plus et ne réagit plus à des excitations mécaniques.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

Poids de la grenouille: 10 gr.—Dose injectée: 0. mill. 0.03. Dose relative par kil. 3 mill. A 2 heures, injection de 0. mill. 03 de sulfate de strychnine.

- 2 h. 10. — Respiration accélérée.
- 2 h. 15. — Elle se tient toujours immobile.
- 2 h. 20. — Tombe soudainement en tétanos, en se dressant sur ses deux pattes postérieures, et se renverse sur le dos en poussant des cris, les membres allongés le long du corps.
- 2 h. 30. — Nouvel accès de tétanos.
- 2 h. 35. — Nouvel accès de tétanos.
- 2 h. 45. — Sans interruption nouvel accès tétanique.
- 3 h. — Réflexes subitement très affaiblis; glotte constamment ouverte; pattes postérieures paresseuses.
- 3 h. 15. — Réflexes de nouveau exagérés.
- 4 h. — Même état.
- 6 h. — Les réflexes ont disparu, l'animal est en état de mort apparente.
- 6 h. 30. — Les battements du cœur ne sont presque plus perceptibles. Le lendemain l'animal est tout à fait privé de vie.

TROISIÈME EXPÉRIENCE

Poids de la grenouille: 15 gr.

- 2 h. 30. — Injection de 0.02 de sulfate. — Dose relative par kil.: 1 mill., 33.
- 2 h. 40. — Respiration plus fréquente.
- 3 h. 15. — Saute en l'air.
- 3 h. 35. — Se dresse sur ses pattes de derrière en poussant des cris et tombe sur le dos en tétanos.
- 4 h. — L'animal est revenu à son état normal, mais est facile à effrayer.
- 5 h. — Retombe de nouveau en tétanos, accès suivi

dans un temps très court de mouvements spontanés d'extension des membres et de réflexes exagérés.

6 h. — La grenouille est de nouveau tranquille, mais encore excitable, et réagit aux irritations mécaniques. Le lendemain elle ne présente presque plus aucun phénomène.

QUATRIÈME EXPÉRIENCE

Poids de la grenouille : 8 gr. 50. — Dose injectée : 0 mill. 01.
Dose relative par kil. : 1 mill. 2.

2 h. — Injection de 0 mill. 01 de sulfate; l'animal placé sous l'entonnoir exécute divers mouvements, puis se tient tranquille.

2 h. 15. — Accélération de la respiration.

3 h. — Les extrémités sont affectées de convulsions.

3. 30. — Prend un accès de tétanos, se renverse sur le dos en poussant des cris; chaque coup donné sur la table provoque des convulsions toniques avec opisthotonos; l'animal pousse des cris continuellement.

3 h. 45. — La grenouille est toujours couchée sur le dos en tétanos.

4 h. 15. — Elle est revenue à sa position normale.

5 h. — Un choc provoque de nouveau un accès identique aux précédents; réflexes violents.

6 h. — Elle est revenue à son état normal; il faut un choc assez fort ou une excitation directe pour la mettre en tétanos. Le lendemain plus rien.

Avec des doses plus faibles chez des grenouilles dont le poids variait entre 7 et 15 gr. nous n'avons jamais pu obtenir qu'un peu d'hyperexcitabilité qui

n'avait rien de caractéristique, un peu d'accélération de la respiration et un peu plus de vivacité.

Si nous résumons ces expériences, nous voyons qu'avec une dose de 0 gr. 00001 nous avons pu encore produire des accès tétaniques chez une grenouille du poids de 8 gr. 50. Il est certain qu'avec des grenouilles plus petites nous verrions cette limite s'abaisser encore.

D'autre part, en rapportant la dose de poison à 1 kil. de poids du corps, nous trouvons que :

Dans l'expérience n° 1 :

Une dose de 2 mill. par kil. a produit le tétanos au bout de 20 minutes et la mort après 4 h. 20.

Dans l'expérience n° 2 :

Une dose de 3 mill. par kil. a produit le tétanos au bout de 25 minutes et la mort après 4 h. 30.

Dans l'expérience n° 3 :

Une dose de 1 mill. 33 par kil. a produit le tétanos en 1 h. 15, mais l'animal ne meurt pas.

Dans l'expérience n° 4 : 1 mill. 2 par kil. produit un tétanos non suivi de mort après 1 h. 30.

Influence de la température. — Notre intention ayant été de rechercher les conditions qui font varier ou qui permettent de reculer la limite de sensibilité, il était tout naturel de penser à l'action de la température.

Déjà autrefois Kunde, Luchsinger avaient montré l'influence de la température dans les empoisonnements. Plus récemment Stoknis, Richet et Langlois ont démontré que la dose convulsive minimum d'un

poison varie avec la température organique de l'animal. Elle est plus faible quand la température est élevée et inversement.

La grenouille se prête très bien à ce genre d'expérience. C'est un animal à sang froid qui prend la température du milieu ambiant et si quelques auteurs ont pu trouver des différences, cela provenait de ce qu'ils tenaient les grenouilles dans la main pendant qu'ils en prenaient la température. Plus une grenouille est grosse, plus elle met de temps à s'échauffer ; pour aller de 15 à 25°, il faut de 30 à 45 minutes. Si on élève la température, il se fait à la surface cutanée une abondante sécrétion d'eau dont l'évaporation empêche l'élévation thermique de l'animal.

La température des grenouilles peut osciller entre 0 et 32° sans le moindre dommage pour elles ; à mesure que la température s'élève, les propriétés vitales sont de plus en plus accentuées, et enfin à 32° les mouvements sont très vifs, les battements du cœur et de la respiration rapides.

Les échanges chimiques sont augmentés, la grenouille absorbe plus d'O exhale plus de CO². Au-dessus de 32° les grenouilles sont incommodées par la chaleur, elles cherchent à fuir lorsqu'on les met dans l'eau à 33 ou 34°.

Si on élève graduellement la température, il vient un moment où elles perdent toute sensibilité, mais le cœur bat encore et si on les refroidit, elles reprennent rapidement leurs mouvements. C'est ce que Claude Bernard qui a, le premier, signalé ce fait,

appelle l'anesthésie par la chaleur, anesthésie qui serait produite par asphyxie.

Il s'exprime ainsi à ce sujet : « L'anesthésie peut se produire également par la chaleur mieux encore que par le froid. Pour anesthésier les grenouilles par la chaleur, il faut les plonger dans l'eau à 37-38°. Cette température n'offre pas de danger puisque les substances albuminoïdes ne se coagulent qu'à 75°. Cependant la réaction physiologique est très sensible. Pour peu qu'on dépasse cette température, qu'on aille jusqu'à 40°, les grenouilles risquent déjà de ne plus revenir. D'un autre côté, à 35°-36°, la grenouille conserve ses mouvements normaux et ne s'anesthésie pas.

« Si l'on place la grenouille anesthésiée dans un milieu frais, dans de l'eau froide, on voit que l'anesthésie disparaît et l'animal revient à son état normal ».

Malgré cela, on peut très bien conserver plusieurs jours des grenouilles à une température de 37°, et qui conservent toujours une très grande vivacité, à condition, toutefois, de mettre suffisamment d'eau dans le récipient qui les contient et de la renouveler tous les jours.

Pour montrer l'influence de la température dans l'empoisonnement des grenouilles par la strychnine, nous avons fait plusieurs expériences qui ont toujours donné des résultats analogues à la suivante. Nous avons pris 6 sujets de grosse taille, dont les poids variaient de 45 à 57 grammes, tous les 6 reçu-

rent en injection sous-cutanée une dose de sulfate de strychnine égale à 0 mill. 05.

Trois de ces grenouilles furent laissées à la température du laboratoire, environ 17°, trois autres portées dans l'étuve à 37°.

Les premières ne présentèrent, ni le jour même ni le lendemain, que quelques phénomènes à peine appréciables, un peu d'hyperexcitabilité lorsqu'on imprimait un choc très fort sur la table, et un peu d'accélération de la respiration.

Les trois autres, qui étaient à 37°, prirent des accès de tétanos après une heure et quart de séjour à l'étuve, accès qui se renouvelèrent pendant trois ou quatre heures, mais pour disparaître après complètement et ne plus laisser de traces.

Cette influence de la température étant bien mise en évidence, nous avons fait d'autres expériences sur des grenouilles plus petites à une température de 32° à 33°. Elles nous ont toujours donné des résultats dans le même sens, à savoir que la dose toxique mortelle était abaissée et que, pour une dose toxique non mortelle, le tétanos apparaissait toujours plus tôt, il est vrai, mais disparaissait aussi plus rapidement. Cette disparition plus précoce des accidents tient évidemment à ce que, à une température plus élevée, toutes les fonctions de l'organisme ont une activité beaucoup plus grande, amenant une élimination plus prompte de la substance toxique.

Nous verrons, en effet, plus loin, qu'aux environs de 0° les phénomènes d'intoxication se prolongent beaucoup plus longtemps.

Dans une première expérience à la température de 32° nous avons pris trois grenouilles dont les poids étaient de 9, 11 et 12 grammes.

A toutes les trois, on fit une injection sous-cutanée de 0g.00002 de sulfate de strychnine, c'est-à-dire, 2 mill. 2, 1 mill. 8, et 1 mill. 6³ par kil. de poids de grenouille, et aussitôt elles furent replacées dans l'étuve à 32°.

Au bout de 10 minutes, elles sont prises de violents accès tétaniques et sont étendues toutes les trois sur le dos, les membres postérieurs allongés.

Après une demi-heure, une de ces grenouilles est retirée de l'étuve, elle est toujours dans la même position et a l'air d'être morte; cependant les mouvements respiratoires de l'appareil hyoïdien se laissent encore apercevoir, mais sont très rares. Elle est alors plongée dans de l'eau à une température de 8°, peu à peu la respiration se rétablit, et l'animal reprend sa position normale, mais reste toujours susceptible de prendre des accès de tétanos pendant plusieurs heures.

Une deuxième de ces grenouilles, retirée de l'étuve après une heure et demie, a l'air d'être complètement inanimée et, malgré son immersion dans l'eau froide, elle ne peut être ramenée à la vie.

La troisième, examinée encore deux heures plus tard, a subi le même sort que la précédente et on la trouve dans un état de rigidité complète, les membres postérieurs allongés, les antérieurs croisés sous le sternum.

Si nous rapprochons ces résultats des précédents

nous voyons qu'avec une dose de 1 mill. 6 par kil., la mort est survenue à la température, de 32°, tandis qu'à la température ordinaire la dose la plus petite employée était encore de 2 mill. 5 par kil. de poids de grenouilles.

Nous avons ensuite opéré sur une deuxième série de trois grenouilles et toujours à la même température de 32° à 33°, mais en diminuant encore la dose. Chacune des grenouilles reçut en injection, dans le sac lymphatique, 0 gr. 00001 de sulfate d'alcaloïde, les trois animaux pesaient 8 gr. 50, 10 gr., 12 gr.

Immédiatement replacées dans l'étuve, on les examine après 25 minutes, et le simple choc sur l'assiette suffit à les mettre en état de tétanos, alors qu'à la température ordinaire, avec une dose égale, les convulsions ne s'étaient montrées qu'au bout de 1 h. 30 ; 4 heures après les grenouilles ne présentaient plus rien. Enfin, nous prenons encore trois nouvelles grenouilles dont les poids étaient de 7 gr. 50, 8 et 10 gr. auxquelles on injecte 0 gr. 000005 de sulfate de strychnine, et toutes les trois, reportées dans l'étuve, prennent du tétanos après 1 heures 20 minutes.

La même dose à la température ordinaire n'avait rien produit. Nous voyons donc qu'avec une dose de 0 mill. 5 par kil. de grenouille on a pu encore amener des convulsions, tandis que, à la température ordinaire, la dose minimum nécessaire pour produire le tétanos était de 1 mill. 2.

A la température de 32° et avec des doses inférieures à 0,000005 on n'obtient plus rien, les grenouilles présentent une très grande vivacité, mais la tempé-

rature pourrait l'expliquer. Nous verrons plus loin que l'ablation du foie chez ces animaux donne des résultats analogues à l'élévation de la température dans l'apparition des accidents de l'intoxication strychnique.

Influence du froid. — En opposition avec ce qui se passe à ces températures, relativement élevées pour des grenouilles, il était intéressant de voir ce qui se passerait à une température voisine de 0°. A cet effet, nous avons placé des grenouilles dans un cristalliseur dont le fond était garni d'un morceau de glace, et le tout renfermé dans le compartiment d'une glacière, c'est-à-dire à une température d'environ 0° à 0° 5.

Dans un premier récipient, 3 grenouilles dont les poids étaient de 8,9,11 grammes, reçoivent dans leur sac lymphatique 0 mill. 03 de strychnine et ne prennent des convulsions qu'après plus de 2 heures, mais elles restent ensuite en tétanos pendant près de 24 heures, du moins pour deux d'entre elles. Quant à la troisième, qui avait été retirée de la glace au bout de 6 heures et laissée à la température de 18°, elle continue à prendre des accès tétaniques au moindre choc pendant 5 à 6 heures et, après ce laps de temps, persiste seule de l'hyperexcitabilité.

Dans un deuxième cristalliseur nous avons placé également 3 grenouilles à peu près de même poids que les précédentes et, ayant reçu chacune 0 mill. 02 de strychnine, à aucun moment elles ne présentent de phénomènes d'intoxication. Après trois heures une est

sortie de la glace et laissée à la température de 18°, alors elle prend des convulsions sous l'influence d'excitations mécaniques quelconques.

En résumé nous voyons que l'action de la température a un rôle évident dans l'empoisonnement par la strychnine, et que la loi de Richet s'applique aussi à ce toxique.

Influence de l'ablation du foie. — Dans le même ordre d'idées, si on veut abaisser la limite de sensibilité de la strychnine sur les grenouilles, on peut avoir recours à l'ablation du foie. Ces animaux, privés de cet organe, peuvent encore survivre pendant plusieurs jours. M. Roger, qui s'est beaucoup occupé de ces recherches, eut l'idée d'enlever le foie des grenouilles et de les intoxiquer par la strychnine, pour démontrer que cet organe avait bien une action sur ce poison. On sait, en effet, que le foie a la propriété d'isoler pendant un certain temps le poison et de le rendre peu à peu à l'organisme pour permettre son élimination partielle. S'il en était ainsi, la suppression de l'organe devait faire éclater les accidents immédiatement, c'est ce qu'ont bien montré les expériences de M. Roger, et les résultats auxquels il est arrivé permettent de conclure que des doses faibles ne produisant rien chez des grenouilles saines, amènent des accidents chez des grenouilles privées de leur foie.

Nous allons passer rapidement en revue quelques-uns des résultats auxquels il est arrivé.

Ayant opéré sur des grenouilles de grosse taille, il

vit qu'une dose de 0 mill. 016 de chlorhydrate de strychnine, injectée sous la peau d'une grenouille saine, ne produit pas d'accident, alors qu'une dose de 0 mill. 012 fait périr une grenouille à peu près de même poids, mais privée de son foie.

Puis il procède à l'expérience suivante :

On prend trois grenouilles, l'une A, privée de son foie et pesant 26 grammes après l'ablation de la glande, les deux autres, B et C, intactes et pesant 26 et 20 grammes.

Les deux premières, A et B, reçoivent sous la peau à 3 h. 15 minutes 0 mill. 01 de chlorhydrate de strychnine, la troisième C, 0 mill. 015.

A 3 h. 30, la grenouille A présente de légères convulsions strychniques quand on l'excite.

A 3 h. 55 elle est en proie à des accidents tétaniques très violents. A ce moment, la grenouille C présente à son tour quelques légères manifestations toxiques ; quand elle saute on voit à la suite du mouvement les membres postérieurs rester quelques instants spasmodiquement étendus, puis les accidents s'aggravent et, à 4 heures 15, la grenouille C est prise de convulsions toniques qui sont, toutefois, moins intenses et moins continus que celles de la grenouille A.

A 5 heures, l'état de la grenouille C s'est considérablement amendé, mais, par moments, surtout quand on l'excite, elle est encore secouée par d'assez violentes convulsions.

Chez A, le tétanos est permanent et à 6 h. 30, elle est toujours dans le même état, la grenouille C remue facilement, il faut une excitation assez forte pour ramener des manifestations tétaniques.

Le lendemain, ces deux grenouilles sont remises ; la grenouille A est trouvée morte le surlendemain matin.

Quant à la grenouille B, elle ne présente aucun phénomène notable.

Cette expérience montre qu'une dose de chlorhydrate de strychnine, incapable de déterminer des troubles appréciables chez une grenouille saine, produit des manifestations très graves chez une grenouille privée de son foie.

Mais chez cette dernière, l'intoxication n'a pas été mortelle ; le poison a pu s'éliminer peu à peu et, au bout de 24 heures, l'animal était remis.

Nous ferons remarquer encore qu'une dose de 0 mill. 015 injectée à une grenouille saine de 20 grammes a amené des accidents toxiques mais que ceux-ci ont débuté plus tardivement, se sont aggravés plus lentement et ont disparu plus vite que ceux qu'une dose de 0 mill. 01 a déterminés chez une grenouille de 26 grammes privée de son foie.

Si l'on veut tenir compte de la différence de taille et ramener les quantités introduites à la même unité du poids du corps, on trouve que les grenouilles auraient reçu par kil. 0 mill. 38 à 0 mill. 75, la grenouille saine aurait supporté plus facilement une dose double.

On voit donc combien est compliquée l'action du toxique sur un animal et, si l'ablation du foie fait apparaître plus tôt les accidents, il est bien permis de dire que, chez une grenouille non mutilée, il faudrait tenir compte de l'état d'intégrité plus ou moins parfaite de la cellule hépatique.

Au point de vue pratique, qui est celui de l'expert dans les recherches de ce genre, il convient de faire les remarques suivantes :

La strychnine, pour le physiologiste, est un poison

convulsivant d'une énergie extrême. Les convulsions chez des vertébrés de petite taille, comme la grenouille, éclatent pour des doses qui sont, d'une façon absolue, très minimales. Le réactif physiologique moins sensible que le réactif chimique qui l'est extraordinairement, est, lui-même d'une très grande sensibilité. Il est, de plus, d'une très grande netteté. L'accès convulsif strychnique a une physiologie qu'on n'oublie plus, quand on l'a eu sous les yeux, ne fût-ce qu'une seule fois. Il est facile à reproduire, à titre d'épreuve parallèle, sur une grenouille à laquelle le poison est administré à la dose voulue. Toutes ces raisons doivent engager l'expert à ne pas négliger cette source d'information, en matière aussi grave que celle qu'il a à traiter.

Les effets de la strychnine vont, suivant la dose, depuis une simple augmentation de l'excitabilité réflexe de l'animal, jusqu'à la mort prompte par paralysie en passant par l'accès convulsif qui en est le caractère le plus distinctif. Il n'est pas nécessaire d'amener la mort de l'animal pour reconnaître la nature du poison soupçonné.

La strychnine a des succédanés qui, comme la brucine à dose plus ou moins semblable ou différente, engendre chez les animaux des manifestations très semblables. L'expert, en présence de telles manifestations (et à s'en tenir aux réactions vitales qu'il observe) peut affirmer la présence d'un poison convulsivant, mais sans désigner l'un plutôt que l'autre. Au point de vue pratique le renseignement garde toute sa valeur.

CONCLUSIONS

I. — Les réactifs chimiques et physiologiques de la strychnine sont d'une sensibilité extrême, néanmoins, les réactifs chimiques paraissent être les plus sensibles, en particulier, la solution de permanganate de potasse en solution à 1/200 dans l'acide sulfurique pur et concentré.

Employé comme nous l'avons indiqué, il permet de déceler encore 0 gr. 000001 de sulfate de strychnine.

Mais, on ne doit pas perdre de vue qu'en toxicologie l'identification d'un alcaloïde ne saurait être basée sur une seule réaction, et qu'après la réaction au permanganate, on pourra employer soit le réactif de Mandelin ou celui de Sonnenschein, qui donnent aussi de bons résultats, ces réactions chimiques étant elles-mêmes faites parallèlement avec l'expérimentation physiologique.

II. — Le réactif physiologique a une limite dépendant des conditions dans lesquelles on se place et la

dose de 0 gr. 000005 avec laquelle nous avons vu encore se produire des accidents toxiques, ne peut être considérée comme fixe *a priori*.

III. — La dose toxique et la date d'apparition des accidents dépendent de la température, tout au moins entre certaines limites, le maximum d'effet semblant être atteint entre 32° et 33° (pour les grenouilles).

IV. — Les effets du toxique sont aussi accrus dans les mêmes proportions par l'ablation du foie chez les grenouilles empoisonnées.

Vu :

Le président de la Thèse,

P. MORAT.

Vu :

Le Doyen,

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université

GABRIEL COMPAYRÉ.

BIBLIOGRAPHIE

- E. MARCHAND. — *Journal de Pharmacie* (3), IV. — *Jour. für praktische Chemie*, XXXVIII.
- WORMLEY. — *Silliman's American Journal of science*, t. XXXVIII
- LEFORT. — *Journal de Pharmacie et de Chimie* (3), XXI
- SONNENSCHIEIM. — *Berichte der Chemie. Ger.*, t, III
- TANRET. — *Bul. Soc. Chimiq.* (3), t. XI.
- SELMI. — *Bulletino delle Scienze med. di Bologna*, 1879.
- TAFFEL. — *Journ. Pharm. et Chim*, 1899.
- POPOFF. — *Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale* 1880.
- DRAGENDORFF. — *Manuel de Toxicologie.*
- HUGOUNENCQ. — —
- OGIER. — *Traité de Toxicologie.*
- KUNDE. — *Virchow's Archiv.*, B. D., XVIII
- ARNOLD. — *Hygea*, Carlsruhe 1841 XIV.
- FALCK. — *Viert. Jahrschrift für Ger. Med.*, 1874., N. F. B. D. 20-21.
- Claude BERNARD. — *Les anesthésiques.*
- VULPIAN. — *Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques.* 1882.

LANGLOIS et RICHET. — *Archives de Physiologie*, 1889.

ROGER. — *Archives de Physiologie*, 1892.

LOWET. — *Journal of Physiology*, 1888.

PFLUGE. — *Archives internationales de Phamacodynamie*,
1896.

